

Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa



Mestrado Integrado em Medicina
Ano Lectivo de 2015/2016

A Imunidade pós-AVC: da Inflamação à Infecção

Trabalho Final de Mestrado Integrado em Medicina

Aluna:

Karishma Nalisha Parmar, nº 12949

Orientadora:

Doutora Teresa Fonseca

Professor Catedrático responsável pela Unidade Curricular de Medicina II

Professor Doutor Rui Victorino

Clínica Universitária de Medicina Interna II

Centro Hospitalar Lisboa Norte – Hospital Santa Maria

A Imunidade pós-AVC: da Inflamação à Infecção

Abstract: Stroke is the second most common cause of death worldwide in the elderly population. Despite the neurological impairments having a great impact on mortality and patient outcome, bacterial infection is the main cause of death in these patients, the most common being pneumonia. The brain parenchyma in ischemia due to stroke causes an inflammatory response. Although this response has an important role in the recovery of the cerebral tissue, its neurotoxic effects are more predominant, impeding neuron regeneration and plasticity. To limit the damage caused by inflammation, an anti-inflammatory process is activated, which can be considered a maladaptive response as it causes the suppression of the immune system. Immunosuppression appears to be the main cause behind the increased susceptibility to bacterial infections. Knowing the mechanisms underlying immunosuppression is essential for the discovery of new therapeutic targets that can help prevent post-stroke infections in order to improve patient's quality of life.

Resumo: O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é a segunda causa de morte na população de idade mais avançada a nível mundial. Apesar das sequelas neurológicas terem um grande impacto na mortalidade e no *outcome* dos doentes, a principal causa de morte nestes doente são as infeções bacterianas, sendo a pneumonia a mais frequente. O parênquima cerebral em isquémia devido ao AVC provoca uma resposta inflamatória. Esta, apesar de ter uma papel importante na recuperação do tecido, acaba por ser neurotóxica impedindo a regeneração e plasticidade dos neurónios. Para limitar os danos provocados pela inflamação, é activado um processo anti-inflamatório que pode ser considerado uma resposta mal-adaptativa, uma vez que provoca a supressão do sistema imunitário. A imunodepressão parece ser a principal causa para a suceptilidade aumentada às infeções bacterianas. Conhecer bem os mecanismos subjacentes à imunodepressão é essencial para a descoberta de novo alvos terapêuticos que permitam prevenir e combater as infeções pós-AVC mais precocemente, de modo a melhorar a qualidade de vida do doente.

Palavras chave: Acidente Vascular Isquémico | Imunidade | Inflamação | Infecção | Imunodepressão

Introdução

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é um importante problema de saúde pública, afectando aproximadamente 15 milhões de pessoas por ano. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) é a 2º causa de morte mais frequente na população acima dos 60 anos e a 5ª na faixa etária entre os 15 e os 59 anos de idade. Os danos cerebrais resultantes do AVC podem provocar lesões sequelares neurológicas complexas e permanentes nos sobreviventes. Apesar da gravidade do AVC ser o principal factor de mortalidade e morbilidade para os doentes¹, as complicações médicas, como as infecções, também podem agravar a evolução clínica e o prognóstico². Dentro destas infecções, que podem afectar até cerca de 95% dos doentes nos primeiros 3 meses após o AVC^{3,4}, a pneumonia e as infecções do trato urinário (ITU) são as mais frequentes². A pneumonia, particularmente, é a principal causa de morte no doentes depois do AVC com uma incidência de até 57%⁵. Vários estudos têm demonstrados que após o AVC se gera uma resposta inflamatória, que em excesso parece ser responsável pelas sequelas neurológicas. No entanto, apesar de haver este processo inflamatório, existe também evidência da supressão do sistema imunitário em resposta à lesão cerebral, predispondo os doentes às infecções bacterianas^{6,7}. Assim, conhecer e compreender os mecanismos fisiopatológicos subjacentes a estas alterações é fundamental para o estudo de novos alvos terapêuticos mais eficazes e capazes de prevenir as complicações médicas e, conseqüentemente, melhorar a saúde dos doentes.

A Isquémia e a Inflamação

Activação de uma resposta local:

O AVC é um síndrome que pode ser caracterizado por uma lesão de isquémia e de reperfusão e que pode ser provocado por uma oclusão arterial (AVC isquémico) ou por uma hemorragia vascular (AVC hemorrágico). Com a disrupção dos vasos, a diminuição do aporte sanguíneo rapidamente provoca uma falha dos canais iónicos, acumulação do sódio e cálcio intracelular, perda da integridade das membranas e morte celular imediata e localizada⁸. Adicionalmente, a hipóxia intravascular e a diminuição do aporte da glucose inibem a ATP sintase, molécula responsável pela reabsorção do glutamato da fenda sináptica, provocando uma estimulação contínua da célula pós-

sináptica, e consequentemente, a despolarização neuronal permanente⁹. Este efeito por sua vez, aumenta a produção de espécies reactivas do oxigénio (ERO) e a disfunção mitocondrial, activando as vias de necrose e de apoptose dos neurónios^{10,11}.

À medida que ocorre a morte celular, verifica-se a libertação dos *danger signals*, melhor conhecidos como *danger-associated molecular patterns* (DAMPs) que activam o sistema imunitário¹². Estes são reconhecidos por receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), nomeadamente os *toll-like receptors* (TLR) 2 e 4, que existem nas células da microglia, macrófagos perivasculares, células endoteliais e leucócitos. Ao estimular as células da microglia, inicia-se uma resposta inflamatória local^{8,13,14,15}, que provoca a activação das cascatas de sinalização, havendo dentro de minutos, uma produção local de moléculas pró-inflamatórias¹⁶. Os TLR também são reconhecidos pelas células dendríticas, que são activadas para a apresentação de antígenos, estabelecendo-se assim uma ligação entre a imunidade inata e a imunidade adaptativa¹⁷ (figura 1).

Com a resolução da oclusão vascular, a reperfusão sanguínea com reoxigenação do tecido cerebral pode ainda provocar uma maior produção das ERO, que por sua vez, agravam a morte celular, exacerbando todo o processo inflamatório.(19-2)

A Imunidade Inata

Vários são os intervenientes da resposta inflamatória local secundária à isquémia: 1) *Citocinas e quimiocinas* - tal como interleucina 1 (IL-1 β), interleucina 6 (IL-6), factor de necrose tumoral α (TNF- α), interferão gama (IFN- γ) e os seus respectivos receptores. Em resposta ao tecido cerebral em isquémia estes mediadores inflamatórios, são produzidos localmente pelas células da microglia. Algumas destas moléculas nomeadamente a IL-6 e TNF- α , têm uma dupla função podendo ser neuroprotectoras ou neurodegenerativas em fases diferentes da resposta à lesão¹⁸; 2) *Moléculas de adesão* - o estímulo inflamatório proveniente das citocinas acima referidas, leva ao aumento da expressão das moléculas de adesão dos leucócitos, permitindo o recrutamento deste grupo celular para o local do AVC. Estas moléculas que se encontram na superfície do endotélio vascular são essencialmente de 3 grandes grupos: as selectinas (ex: as P-selectinas e E-selectinas), as integrinas e a superfamília

das imunoglobulinas (ex: I-CAM-1 e V-CAM-1) ^{19,20}. Com a activação das moléculas de adesão ocorre a transmigração das células imunitárias da periferia para o parênquima cerebral através da membrana basal endotelial da barreira hemato-encefálica (BHE); 3) *Leucócitos*- os principais elementos celulares da imunidade inata são os neutrófilos e os monócitos/macrófagos, sendo que estes têm papéis distintos no local da lesão. Estas células são recrutadas de uma forma sincronizada sendo que as primeiras a infiltrarem o tecido cerebral são os neutrófilos. Apesar do papel dos neutrófilos não estar bem definido, de acordo com alguns estudos o seu efeito neurotóxico parece sobrepor se ao efeito neuroprotector ²⁰. Os segundos a atingirem o cérebro são os macrófagos, que tal como os neutrofilos, são visíveis dentro de 24h após a reperfusão ²¹. Os macrófagos parecem ter uma dupla função, tendo sido demonstrado que por um lado são uma fonte importante do factor de crescimento TGF- β (factor anti-inflamatório), conferindo protecção e por outro lado produzem IL-1 β , TNF- α e ERO que têm propriedades pro-inflamatórias.

A Imunidade Adaptativa

As células do tecido cerebral lesado, para além de libertarem os DAMP, libertam também antigénios que ao serem reconhecidos pelos linfócitos marcam o início da resposta adaptativa. Esta resposta leva à infiltração e diferenciação dos linfócitos T em células efectoras e à produção de anticorpos pelos linfócitos B em doentes com AVC agudo.

Tal como as células da imunidade inata, a invasão dos linfócitos no parênquima cerebral é mediada pelas moléculas de adesão. Estes são visíveis apenas 2 a 3 dias após a isquémia cerebral⁹ e parecem contribuir para a inflamação e trombogénese através da produção de mediadores pro-inflamatórios como a IL-1 β ²². Estudos têm demonstrados que os linfócitos CD8+, comparativamente com células CD4+ ou os linfócitos B, influenciam mais a patogénese da lesão isquémica²³. Para além destes, também os linfócitos T $\gamma\delta$ parecem ter um papel essencial no desenvolvimento do enfarte cerebral, sendo uma fonte maioritária do IFN- γ e ainda da interleucina 17 (IL-17) ²⁴.

O estudo da função dos linfócitos T reguladores (Treg) tem tido resultados controversos. Por um lado, parecem conferir protecção, tendo sido observado num estudo experimental que a depleção dos Treg, provocado pelo anticorpo monoclonal

CD-25 específico, agrava os danos cerebrais a longo prazo e o prognóstico, provavelmente pela falta de produção de interleucina 10 (IL-10) (factor anti-inflamatório) ²⁵. Por outro lado, verificou-se que a depleção dos Treg usando a toxina da difteria em AVC experimentais, não alterou o volume da lesão isquémica ²⁶.

Os linfócitos B, ao contrário das células CD8+, fornecem neuroprotecção, possivelmente pelo facto destas células serem mediadas pela IL-10 ^{26,27}.

Com o AVC há um aumento do número das células apresentadoras de antígenos no cérebro juntamente com os mediadores responsáveis para que ocorra a apresentação de antígenos. A disrupção da BHE, provocada pela a lesão cerebral, aumenta a sua permeabilidade permitindo a exposição dos antígenos do Sistema Nervoso Central (SNC) para a periferia. Para além disso, estes podem ser drenados do fluido intersticial e

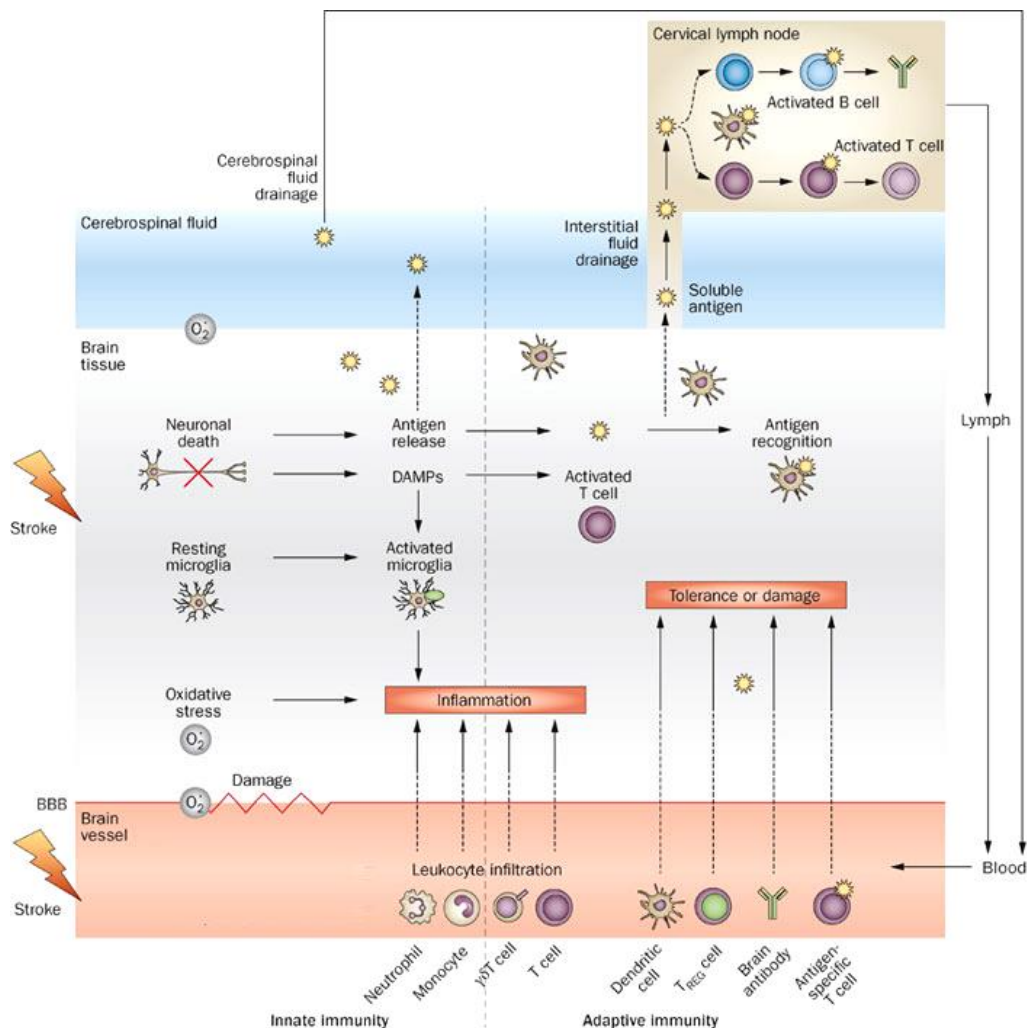


Figura 1 (adaptado de ²⁸) | A resposta Inata e Adaptativa após AVC.

do liquor para os tecidos linfáticos²⁸. A exposição dos antígenos provoca a sensibilização dos linfócitos T e a produção de anticorpos contra os mesmos (figura 1). Tal facto foi comprovado pela presença de antígenos específicos do SNC no plasma sanguíneo dos doentes com AVC²⁹. Este fenómeno pode acarretar o risco de se desenvolver uma autoimunidade contra o cérebro, sendo que, neste contexto, a imunodepressão pode surgir como um método de prevenção contra o dano provocado pela autoreactividade. Contudo, têm-se verificado que a administração sucessiva de antígenos mielina, em estudo experimentais, leva ao desenvolvimento de tolerância imunitária, conferindo protecção contras as lesões isquémicas recorrentes²⁹. Assim, ainda são necessários mais estudos para determinar se a ocorrência de uma resposta contra o *self* é benéfica ou prejudicial e de como este fenómeno poderá ou não influenciar a susceptibilidade às infecções pós-AVC.

O papel da Inflamação e a reparação do tecido

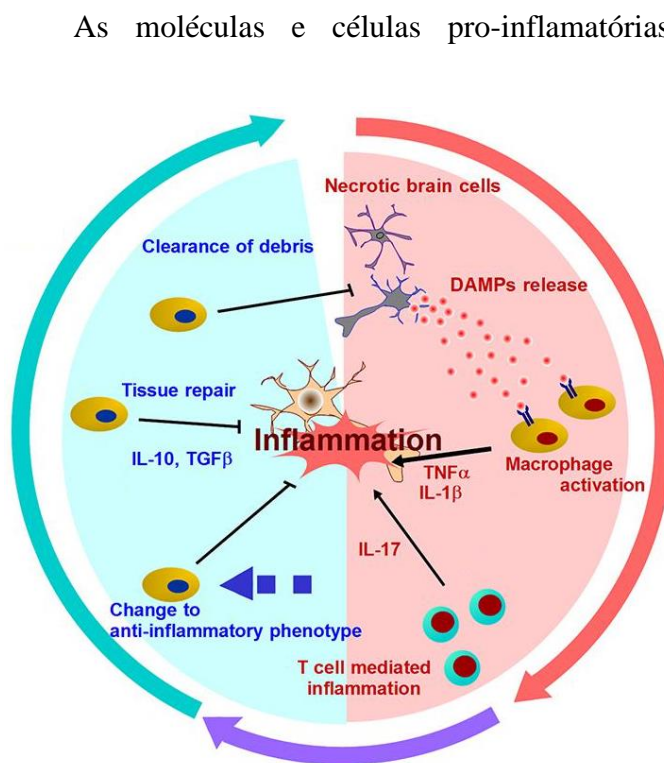


Figura 2 (adaptado de ⁵⁶) | A Imunidade pós-AVC.

As moléculas e células pro-inflamatórias são produzidas e recrutadas, respectivamente, com o objectivo de remover os restos celulares e iniciar o processo de reparação do parênquima cerebral. Assim, a inflamação desempenha um papel importante na recuperação do tecido. No entanto, os efeitos benéficos deste processo são utrapassados não só pela toxicidade inerente à própria inflamação mas também pelo processo de cicatrização que, enquanto nos tecidos

periféricos é fundamental para a recuperação, no cérebro é o maior impedimento para a regeneração e plasticidade³⁰. Consequentemente, para limitar a extensão dos danos

provocados pela inflamação, esta é seguida por um processo anti-inflamatório que permite eliminar o tecido necrótico e iniciar a regeneração do restante tecido³¹. A fagocitose dos restos celulares, pelas células da microglia e os macrófagos, estimula a produção de factores anti-inflamatórios, nomeadamente a IL-10 e o TGF- β , que são fundamentais uma vez que, têm características neuroprotectores, promovendo a resolução da inflamação e a sobrevivência dos neurónios viáveis⁸ (figura 2).

Infecção pós-AVC

As infecções são a primeira causa de morte nos doentes após um episódio de AVC. Apesar dos danos neurológicos e do mau *outcome* resultar dos eventos inflamatórios já descritos, a principal complicação clínica após um AVC é a infecção bacteriana. Esta complicação contribui não só para a mortalidade, mas também para um pior prognóstico clínico e para o aumento do risco de recorrência de um novo episódio de AVC^{32,33}. Adicionalmente, aumenta a duração do internamento e a probabilidade do doente ser referenciado para um lar³⁴⁻³⁶. Destas infecções a pneumonia e as ITU são as mais frequentes, sendo a pneumonia a principal causa de morte após o evento. Dados mostram que a incidência das infecções pós-AVC são de cerca de 23% a 65%³⁷. Qualquer infecção que ocorra na primeira semana após um episódio de AVC é considerada como uma consequência deste evento.³⁸

Agentes patogénicos

Os agentes bacterianos mais frequentemente encontrados na urina ou na expectoração dos doentes AVC são *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* e *Enterobacter spp*²⁸. Os principais agentes patogénicos das ITU são a *E.coli* e *Staphylococcus saprophyticus*³⁹, enquanto que para as infecções respiratórias as bactérias gram-negativas⁴⁰, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *S. aureus* são alguns dos principais agentes responsáveis pela pneumonia de aspiração³⁹.

Doentes de risco

Dada a importância da infecção pós-AVC na morbilidade e na mortalidade dos doentes é fundamental estudar e identificar os factores de risco de modo a poder prevenir esta complicação com medidas adequadas. Um estudo prospectivo identificou vários indicadores associados ao risco elevado de se desenvolver pneumonia depois de um AVC: idade avançada, disartria, o grau da incapacidade pós-AVC, alterações cognitivas e um teste de disfagia alterado⁴¹. Outro estudo revelou que os marcadores IL-10 e proteína C reactiva (PCR) às 6 horas, bem como o valor da escala de *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) avaliado na admissão, são factores preditivos para a infecção em doentes com AVC isquémico agudo³⁸. No entanto, são necessários mais estudos para poder confirmar estes resultados.

Actualmente, existem também escalas específicas que tentam identificar doentes com maior susceptibilidade às infecções. Como por exemplo, a *Acute Ischemic Stroke-associated Pneumonia Score* (AIS-APS)⁴² e a escala A₂DS₂. Esta última, de pontuação máxima 10, baseia-se em critérios clínicos como a idade, fibrilhação auricular (FA), disfagia, sexo masculino e gravidade do AVC⁴³. Ambos estes *scores* mostraram ser clinicamente válidos para prever a ocorrência da pneumonia após AVC.

Diagnosticar as Infecções pós-AVC

Para além de identificar os doentes com maior risco de desenvolver estas complicações médicas, é igualmente importante diagnosticar estas patologias precocemente. Contudo, realizar um diagnóstico correcto é difícil uma vez que não existem critérios de diagnóstico bem definidos. Sinais característicos de infecção, como a presença de febre, é um indicador inspecífico, pois este pode ser, simplesmente, uma consequência das lesões neurológicas que alteram a regulação homeostática da temperatura corporal⁴⁴. As radiografias do torax, apesar de serem frequentemente utilizadas, não são específicas e são essencialmente valorizáveis em fases mais avançadas da pneumonia, quando já existem infiltrações do parênquima pulmonar⁴⁵. Um método complementar de diagnóstico que parece ter algum potencial em identificar rapidamente as infecções respiratórias, é a ressonância magnética (RM) do tórax. Esta tem sido utilizada, em estudos experimentais, para avaliar a extensão da gravidade da pneumonia pós-AVC⁴⁶. Sendo assim, são necessários mais estudos para poder

estabelecer critérios de diagnóstico e determinar os exames complementares mais adequados para poder identificar os doentes com infecção mais precocemente.

As Infecções numa Unidade de AVC

Uma particularidade que têm sido estudada é a diferença na taxa de mortalidade pós-AVC em doentes internados numa unidade de AVC *versus* numa enfermaria normal. De facto, um melhor *outcome* clínico é verificado nos doentes tratados numa unidade de AVC com cuidados especializados. Este facto é atribuível à redução do número de mortes secundárias às complicações pós-AVC, nomeadamente às infecções, e à diminuição da necessidade de cuidados institucionais, pela redução da dependência dos doentes⁴⁷. Várias são as medidas que podem explicar a reduzida mortalidade associada às infecções numa unidade de AVC: o levante precoce, permitindo uma melhor expansibilidade torácica e diminuído o refluxo gastro-esofágico; a avaliação sistemática da disfagia, que reduz a aspiração e, consequentemente, a pneumonia; a monitorização cuidada de parâmetros como a frequência respiratória, saturação periférica de oxigénio (O₂) e temperatura; e a diminuição do uso de catéteres urinários, reduzindo o risco de ITU. Estes cuidados permitem um diagnóstico precoce das infecções e a sua terapêutica atemptada⁴⁷.

Imunodepressão pós-AVC

As causas responsáveis pela imunossupressão não são exactamente conhecidas. No entanto, existem várias explicações: 1) a resposta inflamatória exagerada pode “cansar” o sistema imunitário provocando a imunodepressão^{48,49} e 2) a imunodepressão surge como uma evolução maladaptativa na tentativa de prevenir maior dano cerebral provocado pela inflamação e permitir a reparação do tecido⁴⁸. Neste sentido, também se pode considerar que a depressão do sistema imunitário, resulta de uma tentativa de impedir o desenvolvimento da autoimunidade contra os antígenos do SNC⁸.

Uma das explicações para o mecanismo da imunodepressão é o controlo neuronal sobre a imunidade. De facto, a relação entre a imunidade e o SNC é bidirrecional, no sentido em que o SNC também pode ter efeito sobre o sistema imunitário. Resumidamente, os mediadores inflamatórios produzidos em resposta ao

tecido lesado vão activar dois sistemas: o Eixo Hipotalâmico-Hipofisário-Adrenéxico (HHA) e o Sistema Nervoso Simpático (SNS). O eixo HHA ao ser activado induz a secreção da hormona libertador de corticotrofina (CRH) pelo hipotálamo que, por sua vez, estimula a produção da hormona adrenocorticotrófica (ACTH) pela hipófise anterior. Ao nível da glândula supra-renal a ACTH permite a libertação de glucocorticoides. Igualmente, o SNS em resposta à inflamação cerebral estimula a produção de catecolaminas.

Os glucocorticoides e as catecolaminas induzem a imunossupressão estimulando a produção da IL-10 - as catecolaminas actuam ao nível dos receptores β adrenérgicos dos linfócitos e o cortisol ao nível dos monócitos. Este último, ainda reduz a produção de IFN- γ pelos linfócitos. Vários estudos tem apoiado estas explicações. Num modelo de AVC experimental verificou-se que, inibindo o SNS utilizando propranolol (β -bloqueante) foi possível prevenir as infecções bacterianas ⁵⁰. Noutro estudo, o uso de β -bloqueantes foi associado a uma reduzida mortalidade a curto prazo em doentes com AVC agudo ⁵¹. Contudo, o bloqueio do eixo HHA com o antagonista dos receptores dos glucocorticoides, RU488, apenas parece melhorar a linfopenia e a desactivação dos monócitos ⁵⁰. Assim, pode-se concluir que o SNS, ao contrário do eixo HHA, reduz as complicações infecciosas e a mortalidade pós-AVC ⁵², desempenhando um papel fulcral na imunodepressão (figura 3).

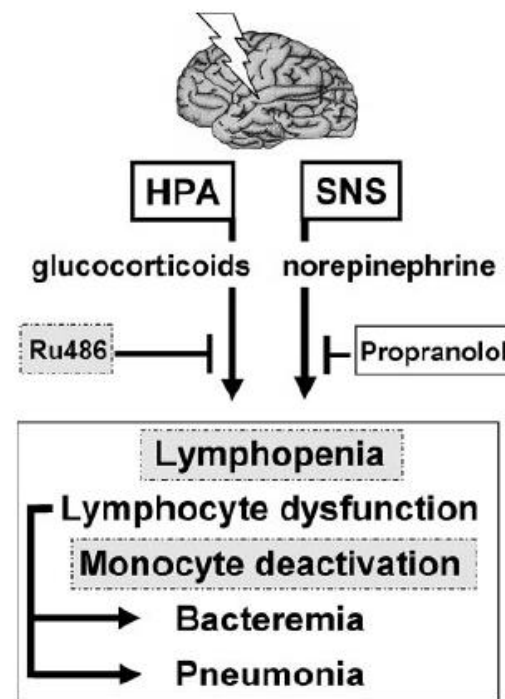


Figura 3 | Bloqueio do eixo HHA e SNS na imunodepressão pós-AVC: (adaptado de ⁵²).

As Infecção pós-AVC resultam só da Imunodepressão?

Como já foi referido, as ITU e a pneumonia são as principais infecções que ocorrem em doentes depois de um AVC, podendo afectar até 95% dos doentes nos primeiros 3

meses ^{4,3}. A pneumonia bacteriana é a principal causa de morte com uma incidência de até 57% ⁵, sendo que as ITU podem ocorrer entre 11% e 27% ⁵³.

Actualmente, admite-se que a supressão do sistema imunitário é uma das causas para o risco acrescido para as infecções. Contudo, estudos têm demonstrado que também existem outros factores que contribuem para a alta incidência da pneumonia pós-AVC: diminuição dos reflexos bulbares, alterações de consciência, disfagia e a subsequente aspiração ⁵⁴.

Num estudo experimental de pneumonia de aspiração, verificou-se que, em ratinhos submetidos a oclusão transitória da artéria cerebral média, a aspiração intranasal de apenas 200 unidade de formação de colónias (UFC) de *Streptococcus pneumoniae* é suficiente para provocar pneumonia grave e bacteriémia. Já no grupo controlo foi necessário a aspiração de 200 000 UFC, para provocar a infecção respiratória de igual gravidade. No entanto, esta quantidade não provocou bacteriemia. Adicionalmente, e como já foi referido, a pneumonia de aspiração é prevenida com o uso de β -bloqueantes⁵⁵. Todos estes dados sugerem que apesar da aspiração, e possivelmente outros factores, contribuirão para a susceptibilidade às infecções, a imunodepressão induzida pelo AVC é a principal causa.

Conclusão

Com base nos vários estudos, pode-se concluir que o AVC provoca grandes alterações no sistema imunitário do doente. A resposta isquémica inicial activa uma actividade inflamatória excessiva que, por sua vez, contribui para uma lesão secundária. Como resposta ao ambiente pro-inflamatório há uma sobre-activação do SNS e do eixo HHP, que permitem a produção de catecolaminas e glucocorticoides. Estas substâncias, por sua vez, estimulam a supressão do sistema imunitário e predis põem os doentes às infecções. Prevenir e identificar precocemente as infecções associadas ao AVC é de extrema importância, uma vez que estas são a principal causa de morte em doente com AVC e estão associadas a um pior prognóstico clínico. Assim sendo, são necessários mais estudos para aprofundar os conhecimentos relativamente aos mecanismos subjacentes à imunodepressão, de modo a poder identificar os melhores métodos de

diagnóstico e descobrir novos alvos terapêuticos, capazes de reduzir as infecções pós-AVC.

Agradecimentos

Os meus sinceros agradecimentos à Doutora Teresa Fonseca, assistente graduada do Serviço de Medicina Interna do Hospital Pulido Valente do Centro Hospitalar Lisboa Norte, pela sua atenção, acompanhamento e disponibilidade na orientação deste Trabalho Final de Mestrado.

Bibliografia

1. Koennecke H-C, Belz W, Berfelde D, et al. Factors influencing in-hospital mortality and morbidity in patients treated on a stroke unit. *Neurology*. 2011;77(10):965-972. doi:10.1212/WNL.0b013e31822dc795.
2. Aslanyan S, Weir CJ, Diener HC, Kaste M, Lees KR. Pneumonia and urinary tract infection after acute ischaemic stroke: A tertiary analysis of the GAIN International trial. *Eur J Neurol*. 2004;11(1):49-53. doi:10.1046/j.1468-1331.2003.00749.x.
3. Davenport RJ, Dennis MS, Wellwood I, Warlow CP. Complications After Acute Stroke. *Stroke*. 1996;27(3):415-420. doi:10.1161/01.STR.27.3.415.
4. Kumar S, Selim MH, Caplan LR. Medical complications after stroke. *Lancet Neurol*. 2010;9(1):105-118. doi:10.1016/S1474-4422(09)70266-2.
5. Yeh SJ, Huang KY, Wang TG, et al. Dysphagia screening decreases pneumonia in acute stroke patients admitted to the stroke intensive care unit. *J Neurol Sci*. 2011;306(1-2):38-41. doi:10.1016/j.jns.2011.04.001.
6. Vogelgesang A, Dressel A. Immunological consequences of ischemic stroke: Immunosuppression and autoimmunity. *J Neuroimmunol*. 2011;231(1-2):105-110. doi:10.1016/j.jneuroim.2010.09.023.
7. Haeusler KG, Schmidt WUH, Föhring F, et al. Cellular immunodepression preceding infectious complications after acute ischemic stroke in humans. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(1-2):50-58. doi:10.1159/000111499.
8. Kamel H, Iadecola C. Brain-immune interactions and ischemic stroke: Clinical implications. *Arch Neurol*. 2012;69(5):576-581.

- doi:10.1001/archneurol.2011.3590.
9. Shim R, Wong C. Ischemia, Immunosuppression and Infection—Tackling the Predicaments of Post-Stroke Complications. *Int J Mol Sci*. 2016;17(1):64. doi:10.3390/ijms17010064.
 10. Lai TW, Zhang S, Wang YT. Excitotoxicity and stroke: Identifying novel targets for neuroprotection. *Prog Neurobiol*. 2014;(2013). doi:10.1016/j.pneurobio.2013.11.006.
 11. Sims NR, Muyderman H. Mitochondria, oxidative metabolism and cell death in stroke. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1802(1):80-91. doi:10.1016/j.bbadis.2009.09.003.
 12. Vogelgesang A, Becker KJ, Dressel A. Immunological consequences of ischemic stroke. *Acta Neurol Scand*. 2014;129(1):1-12. doi:10.1111/ane.12165.
 13. Bohacek I, Cordeau P, Lalancette; Hébert M, et al. Toll-like receptor 2 deficiency leads to delayed exacerbation of ischemic injury. *J Neuroinflammation*. 2012;9(1):191. doi:10.1186/1742-2094-9-191.
 14. Liesz A, Dalpke A, Mracsko E, et al. DAMP Signaling is a Key Pathway Inducing Immune Modulation after Brain Injury. *J Neurosci*. 2015;35(2):583-598. doi:10.1523/JNEUROSCI.2439-14.2015.
 15. Sansing LH, Harris TH, Welsh FA, Kasner SE, Hunter CA, Kariko K. Toll-like receptor 4 contributes to poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol*. 2011;70(4):646-656. doi:10.1002/ana.22528.
 16. Yilmaz G, Granger DN. Leukocyte recruitment and ischemic brain injury. *NeuroMolecular Med*. 2010;12(2):193-204. doi:10.1007/s12017-009-8074-1.
 17. Oppenheim JJ, Tewary P, De La Rosa G, Yang D. Alarmins initiate host defense. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Vol 601. ; 2007:185-194. doi:10.1007/978-0-387-72005-0_19.
 18. Famakin BM. The Immune Response to Acute Focal Cerebral Ischemia and Associated Post-stroke Immunodepression: A Focused Review. *Aging Dis*. 2014;5(5):307-326. doi:10.14336/AD.2014.0500307.
 19. Frijns CJ, Kappelle LJ. Inflammatory Cell Adhesion Molecules in Ischemic Cerebrovascular Disease. *Stroke*. 2002;33(8):2115-2122. doi:10.1161/01.STR.0000021902.33129.69.
 20. Liesz A, Zhou W, Mracsk?? ??va, et al. Inhibition of lymphocyte trafficking shields the brain against deleterious neuroinflammation after stroke. *Brain*. 2011;134(3):704-720. doi:10.1093/brain/awr008.
 21. Gelderblom M, Leypoldt F, Steinbach K, et al. Temporal and spatial dynamics of cerebral immune cell accumulation in stroke. *Stroke*. 2009;40(5):1849-1857. doi:10.1161/STROKEAHA.108.534503.
 22. Hurn PD, Subramanian S, Parker SM, et al. T- and B-cell-deficient mice with experimental stroke have

- reduced lesion size and inflammation. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007;27(11):1798-1805. doi:10.1038/sj.jcbfm.9600482.
23. Yilmaz G, Arumugam T V., Stokes KY, Granger DN. Role of T lymphocytes and interferon-?? in ischemic stroke. *Circulation.* 2006;113(17):2105-2112. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.593046.
24. Shichita T, Sugiyama Y, Ooboshi H, et al. Pivotal role of cerebral interleukin-17-producing gammadeltaT cells in the delayed phase of ischemic brain injury. *Nat Med.* 2009;15(8):946-950. doi:10.1038/nm.1999.
25. Liesz A, Suri-Payer E, Veltkamp C, et al. Regulatory T cells are key cerebroprotective immunomodulators in acute experimental stroke. *Nat Med.* 2009;15(2):192-199. doi:10.1038/nm.1927.
26. Ren X, Akiyoshi K, Dziennis S, et al. Regulatory B cells limit CNS inflammation and neurologic deficits in murine experimental stroke. *J Neurosci.* 2011;31(23):8556-8563. doi:10.1523/JNEUROSCI.1623-11.2011.
27. Offner H, Hurn PD. A Novel Hypothesis: Regulatory B Lymphocytes Shape Outcome from Experimental Stroke. *Transl Stroke Res.* 2012;3(3):324-330. doi:10.1007/s12975-012-0187-4.
28. Chamorro Á, Meisel A, Planas AM, Urra X, van de Beek D, Veltkamp R. The immunology of acute stroke. *Nat Rev Neurol.* 2012;8(7):401-410. doi:10.1038/nrneurol.2012.98.
29. Urra X, Miró F, Chamorro A, Planas AM. Antigen-specific immune reactions to ischemic stroke. *Front Cell Neurosci.* 2014;8(September):278. doi:10.3389/fncel.2014.00278.
30. Silver J, Miller JH. Regeneration beyond the glial scar. *Nat Rev Neurosci.* 2004;5(2):146-156. doi:10.1038/nrn1326.
31. Smith CJ, Denes A, Tyrrell PJ, Di Napoli M. Phase II anti-inflammatory and immune-modulating drugs for acute ischaemic stroke. *Expert Opin Investig Drugs.* 2015;24(5):623-643. doi:10.1517/13543784.2015.1020110.
32. Kimura K, Minematsu K, Kazui S, Yamaguchi T. Mortality and cause of death after hospital discharge in 10,981 patients with ischemic stroke and transient ischemic attack. *Cerebrovasc Dis.* 2005;19(3):171-178. doi:10.1159/000083252.
33. Corrado E, Rizzo M, Tantillo R, et al. Markers of inflammation and infection influence the outcome of patients with baseline asymptomatic carotid lesions: a 5-year follow-up study. *Stroke.* 2006;37(2):482-486. doi:10.1161/01.STR.0000198813.56398.14.
34. Hassan A, Khealani BA, Shafqat S, et al. Stroke-associated pneumonia: Microbiological data and outcome. *Singapore Med J.* 2006;47(3):204-207.
35. Hinchey JA, Shephard T, Furie K, Smith D, Wang D, Tonn S. Formal dysphagia screening protocols prevent pneumonia. *Stroke.* 2005;36(9):1972-1976.

- doi:10.1161/01.STR.0000177529.86868.8d.
36. Kammersgaard LP, Jørgensen HS, Reith J, et al. Early infection and prognosis after acute stroke: The Copenhagen Stroke Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2001;10(5):217-221. doi:10.1053/jscd.2001.30366.
 37. Langhorne P, Stott DJ, Robertson L, et al. Medical complications after stroke: a multicenter study. *Stroke.* 2000;31(6):1223-1229. doi:10.1161/01.STR.31.6.1223.
 38. Worthmann H, Tryc AB, Dirks M, et al. Lipopolysaccharide binding protein, interleukin-10, interleukin-6 and C-reactive protein blood levels in acute ischemic stroke patients with post-stroke infection. *J Neuroinflammation.* 2015;12(1):13. doi:10.1186/s12974-014-0231-2.
 39. van de Beek D. Preventive Antibiotics for Infections in Acute Stroke. *Arch Neurol.* 2009;66(9):1076-1081. doi:10.1161/STROKEAHA.111.643726.
 40. Millns B, Gosney M, Jack CIA, Martin M V., Wright AE. Acute stroke predisposes to oral gram-negative bacilli - A cause of aspiration pneumonia? *Gerontology.* 2003;49(3):173-176. doi:10.1159/000069171.
 41. Sellars C, Bowie L, Bagg J, et al. Risk factors for chest infection in acute stroke: A prospective cohort study. *Stroke.* 2007;38(8):2284-2291. doi:10.1161/STROKEAHA.106.478156.
 42. Ji R, Shen H, Pan Y, et al. Novel risk score to predict pneumonia after acute ischemic stroke. *Stroke.* 2013;44(5):1303-1309. doi:10.1161/STROKEAHA.111.000598.
 43. Hoffmann S, Malzahn U, Harms H, et al. Development of a clinical score (A2DS2) to predict pneumonia in acute ischemic stroke. *Stroke.* 2012;43(10):2617-2623. doi:10.1161/STROKEAHA.112.653055.
 44. Wong AA, Davis JP, Schluter PJ, Henderson RD, O'Sullivan JD, Read SJ. The time course and determinants of temperature within the first 48 h after ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2007;24(1):104-110. doi:10.1159/000103124.
 45. Esayag Y, Nikitin I, Bar-Ziv J, et al. Diagnostic Value of Chest Radiographs in Bedridden Patients Suspected of Having Pneumonia. *Am J Med.* 2010;123(1):88.e1-e88.e5. doi:10.1016/j.amjmed.2009.09.012.
 46. Hetze S, Engel O, Römer C, et al. Superiority of preventive antibiotic treatment compared with standard treatment of poststroke pneumonia in experimental stroke: a bed to bench approach. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013;33(6):846-854. doi:10.1038/jcbfm.2013.6.
 47. Unit Trialists' Collaboration S. How Do Stroke Units Improve Patient Outcomes? : A Collaborative Systematic Review of the Randomized Trials. *Stroke.* 1997;28(11):2139-2144. doi:10.1161/01.STR.28.11.2139.
 48. Offner H, Subramanian S, Parker SM, Afentoulis ME, Vandenbark A a, Hurn PD. Experimental stroke induces massive, rapid activation of the peripheral immune system. *J Cereb Blood Flow Metab.*

- 2006;26(5):654-665.
doi:10.1038/sj.jcbfm.9600217.
49. Emsley HCA, Smith CJ, Gavin CM, et al. An early and sustained peripheral inflammatory response in acute ischaemic stroke: Relationships with infection and atherosclerosis. *J Neuroimmunol.* 2003;139(1-2):93-101.
doi:10.1016/S0165-5728(03)00134-6.
 50. Prass K, Meisel C, Höflich C, et al. Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T helper cell type 1-like immunostimulation. *J Exp Med.* 2003;198(5):725-736.
doi:10.1084/jem.20021098.
 51. Dziedzic T, Slowik A, Pera J, Szczudlik A. Beta-blockers reduce the risk of early death in ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 2007;252(1):53-56.
doi:10.1016/j.jns.2006.10.007.
 52. Dirnagl U, Klehmet J, Braun JS, et al. Stroke-induced immunodepression: Experimental evidence and clinical relevance. *Stroke.* 2007;38(2 PART 2):770-773.
doi:10.1161/01.STR.0000251441.89665.bc.
 53. Ersoz M, Ulusoy H, Oktar MA, Akyuz M. Urinary tract infection and bacteriuria in stroke patients: frequencies, pathogen microorganisms, and risk factors. *Am J Phys Med Rehabil.* 2007;86(9):734-741.
doi:10.1097/PHM.0b013e31813e5f96.
 54. Perry L, Love CP. Screening for dysphagia and aspiration in acute stroke: A systematic review. *Dysphagia.* 2001;16(1):7-18.
doi:10.1007/s004550000047.
 55. Prass K, Braun JS, Dirnagl U, Meisel C, Meisel A. Stroke propagates bacterial aspiration to pneumonia in a model of cerebral ischemia. *Stroke.* 2006;37(10):2607-2612.
doi:10.1161/01.STR.0000240409.68739.2b.
 56. Shichita T, Ito M, Yoshimura A. Post-ischemic inflammation regulates neural damage and protection. *Front Cell Neurosci.* 2014;8(October):319.
doi:10.3389/fncel.2014.00319.